THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1896 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 23 janvier 1896, à 1 heure

Par Jules CALMETTES

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA CIRRHOSE

DU DIABÈTE BRONZÉ



Président : M. RAYMOND, *professeur.*

Juges : MM. { HUTINEL, *professeur.*
MARIE, MARFAN, *agrégés.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS
HENRI JOUVE
IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
15, Rue Racine, 15

1896

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. BROUARDEL
Professeurs	MM.
Anatomie	FARABEUF.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	N.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale.	DIEULAFOY. DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie.	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.	TERRIER.
Pharmacologie.	POUCHET.
Thérapeutique et matière médicale.	LANDOUZY
Hygiène.	PROUST.
Médecine légale.	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie . . .	LABOULBENE
Pathologie comparée et expérimentale.	STRAUS.
Clinique médicale.	G. SEE. POTAIN. JACCOUD. HAYEM.
Maladie des enfants.	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. .	FOURNIER.
Clinique des maladies du système nerveux. . .	RAYMOND.
Clinique chirurgicale.	TILLAUX. BERGER. DUPLAY. LE DENTU.
Clinique des maladies des voies urinaires. . . .	GUYON.
Clinique ophthalmologique.	PANAS.
Clinique d'accouchements.	TARNIER. PINARD.

Professeurs honoraires.

MM. SAPPEY, PAJOT.

Agrégés en exercice.

MM.			
ACHARD	GAUCHER	MARIE	SEBILEAU
ALBARRAN	GILBERT	MÉNETRIER	THIERRY
ANDRE	GILLES DE LA TOURETTE	NELATON	THOINOT
BAR	GLEY	NETTER.	TUFFIER
BONNAIRE	HARTMANN	POIRIER, chef des travaux anatomiques.	VARNIER
BROCA	HEIM	RETTERER	WAETHER
CHANTEMESSE	LEJARS	RICARD	WEISS
CHARRIN	LETULLE	ROGER	WIDAL
CHASSEVANT	MARFAN		WURTZ
DELBET			

Secrétaire de la Faculté : M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE
FRANÇOIS CALMETTES

A MA FEMME

A MON PÈRE

A MA TANTE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON MAITRE M. A. MARFAN

Professeur agrégé de la Faculté de Paris
Médecin des Hôpitaux

A MON MAITRE M. MOREL

Professeur agrégé de la Faculté de Toulouse

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYMOND

Professeur de clinique des maladies nerveuses
Chevalier de la Légion d'honneur

A MES MAITRES

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE LA CIRRHOSE

DU DIABÈTE BRONZÉ

PREFACE

Le diabète sucré produit dans le foie des lésions très diverses ; mais chez certains diabétiques ayant présenté pendant la vie des symptômes morbides tout à fait particuliers et notamment une teinte brunâtre généralisée à tout le tégument, on trouve à l'autopsie des lésions du foie absolument comparables. Ces lésions se traduisent par une cirrhose hypertrophique pigmentaire, c'est-à-dire par un développement exagéré du tissu conjonctif du foie suivant une certaine disposition et dépôt de pigment dans ce tissu de sclérose et dans les cellules nobles de la glande.

Or, au mois de mai dernier, étant à Toulouse, notre maître et ami, M. le professeur agrégé Morel

nous montra plusieurs préparations histologiques faites avec le foie d'un malade atteint de diabète bronzé, et sur ces coupes, la disposition du tissu conjonctif différait absolument de celle qu'on a trouvée dans toutes les observations publiées jusqu'à ce jour. Ce fait nous parut d'autant plus intéressant, et il nous vint aussitôt à l'idée d'en faire le sujet de notre thèse inaugurale, en reprenant toute l'histoire du diabète bronzé, de façon à en faire une question complète utile pour qui voudrait étudier cette affection.

Dans l'intervalle ont paru deux thèses traitant ce sujet (1). Nous suivrons néanmoins le but que nous nous étions proposé.

Nous reprendrons, dès le début, l'histoire du diabète bronzé, nous passerons en revue la symptomatologie, l'anatomie pathologique, l'étiologie et la pathogénie, le diagnostic, le pronostic et le traitement.

Il ne nous paraît pas utile, comme nous nous l'étions d'abord proposé, de rapporter les observations connues, sur le diabète bronzé. On trouvera toutes ces observations dans la thèse de M. Dutournier.

Dans un chapitre spécial, après avoir étudié l'anatomie pathologique du diabète bronzé, nous rapporterons l'observation que M. Morel a bien voulu nous donner, en regrettant que cette observation soit aussi incomplète puisqu'elle se borne à des lésions du foie.

1. Thèses de MM. Dutournier et Acard. Paris, 1895.

Avant de pousser plus loin cette étude, il nous reste un devoir agréable à remplir; nous devons adresser nos sincères remerciements à tous nos maîtres de cette faculté qui nous ont toujours accueilli avec tant de bienveillance, et en particulier à nos maîtres dans les hôpitaux MM. les professeurs Tarnier et Debove et M. Rendu.

Nous sommes heureux de témoigner ici toute notre reconnaissance à notre maître M. le professeur agrégé Morel de la faculté de Toulouse, qui a bien voulu nous donner l'idée de ce travail et nous fournir les matériaux nécessaires à son exécution.

Que M. le professeur agrégé Marfan veuille bien accepter l'hommage de notre gratitude pour la sollicitude qu'il nous a témoignée pendant le cours de nos études médicales.

Nous remercions également M. le Dr Souques, ancien chef de clinique de la Salpêtrière qui s'est toujours montré si dévoué pour nous et qui nous a si souvent guidé de ses conseils.

M. le professeur Raymond nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse, qu'il veuille bien agréer l'expression de notre profonde et sincère gratitude.

HISTORIQUE

L'étude de la cirrhose hypertrophique pigmentaire est de date récente. Les auteurs anciens ne font pas mention de cette affection, cependant M. Hanot en recherchant les cas de cirrhose hypertrophique publiés antérieurement a découvert dans les *Cliniques médicales* de Trousseau une observation de cirrhose pigmentaire (1).

C'est à MM. Hanot et Chauffard que revient l'honneur d'avoir découvert la cirrhose hypertrophique pigmentaire et d'avoir donné de cette affection une étude clinique et anatomo-pathologique à laquelle les travaux suivants n'ont à peu près rien changé (2).

Trois ans plus tard, en 1885, M. Letulle dans une communication faite à la Société médicale des hôpitaux, rapporte deux nouveaux cas de cirrhose pigmentaire et complète les études précédentes par un

1. Trousseau, *Cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu*, 2e édition, tome II, page 672.

2. V. Hanot et Chauffard, *Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. Revue de médecine*, 1882, p. 385.

examen très approfondi de l'état du cœur (1). De ces deux observations prises par M. Letulle lui-même, la première avait été relevée dans le service de M. Gallard, la deuxième dans le service de M. Moutard-Martin. Cette dernière diffère des précédentes en ce que le malade qui en fait l'objet, n'a jamais présenté de mélanodermie.

En 1886, MM. Hanot et Schachmann publient dans les *Archives de physiologie*, l'observation d'un malade atteint de cirrhose pigmentaire, observation prise dans le service de M. Lucas-Championnière. Ces auteurs ont fait un examen histologique très complet de tous les organes (2).

En 1888, MM. Brault et Galliard relatent un nouveau cas et donnent aussi un examen histologique très soigné (3).

La même année, M. Barth présente à la Société anatomique, les pièces d'un malade mort de cirrhose avec pigmentation extrême de la peau et des viscères (4).

En 1892, paraît la thèse de M. Gonzalez Hernan-

1. Letulle. *Deux cas de cirrhose pigmentaire du foie dans le diabète sucré. Bulletin de la Société médicale des hôpitaux.* Séance du 27 novembre 1885, page 406.

2. Hanot et Schachmann. *Cirrhose pigmentaire dans le diabète sucré. Archives de physiologie.* Première semaine de janvier. 1886.

3. Brault et Galliard. *Cirrhose hypertrophique pigmentaire. Archives de médecine*, janvier 1888.

4. Barth. *Cirrhose hypertrophique du foie chez un diabétique. Bulletin de la Société anatomique*, 1888, p. 560.

dez, inspirée par M. le professeur Grasset, avec une observation nouvelle suivie d'autopsie (1).

En 1893, Palma rapporte deux nouvelles observations, celles-ci très incomplètes (2).

En 1894, M. Mossé lit au Congrès de Lyon une observation de diabète avec ménalanodermie (3).

L'autopsie a été faite très soigneusement. C'est la première observation qui relate l'existence du pigment dans le derme et la couche profonde du stratum de Malpighi.

La même année paraît en Allemagne la thèse inaugurale de W. Buss (4).

En 1895, MM. de Massary et Potier, relatent dans le *Bulletin de la Société anatomique*, une observation de cirrhose hypertrophique pigmentaire suivie d'autopsie (5).

Un mois après, M. Pierre Marie fait paraître dans la *Semaine médicale* une nouvelle observation avec autopsie, et un aperçu géneral de la maladie (6).

A la même époque, MM. Auscher et Lapicque présentent à la Société de Biologie, des recherches

1. Gonzalez Hernandez. *La cachexie bronzée dans le diabète*. Thèse de Montpellier, 1892.

2. P. Palma. *Zwei Falle von Diabètes mellitus und Lebercirrhose*. Berlin. Klin, Wochensch n. 34, p. 815, 21 août 1893.

3. Mossé. Congrès français de Lyon, 1894.

4. W. Buss. *Ein Falle von Diabètes mellitus*. *Gottingen*, 1894.

5. De Massary et Potier. *Un cas de diabète bronzé*. *Bulletin de la Société anatomique*. Séance du 26 avril 1895.

6. *Semaine médicale* du 22 mai 1895 n. 27, page 229. *Sur un cas de diabète bronzé suivi d'autopsie*.

sur le pigment du diabète bronzé (1), et M. Brault fait une communication, à la Société anatomique, sur les pigments (2).

Au mois de juin 1895 paraissent deux thèses à la faculté de Paris, de MM. Dutournier et Acard.

Nous ne devons pas oublier en terminant cet historique de mentionner le remarquable article que M. Chauffard a consacré à la cirrhose pigmentaire, dans le *Traité de Médecine* de Bouchard, Charcot et Brissaud (3).

1. Auscher et Lapicque. Laboratoire de l'Hôtel-Dieu. *Recherches sur le pigment du diabète bronzé*, 25 mai 1895.

2. Brault. *Bulletin de la Société anatomique*, 31 mai 1895.

3. Charcot et Bouchard. *Traité de Médecine*, tome III, page 821.

SYMPTOMATOLOGIE.

Rien n'est plus varié que le début de la cirrhose hypertrophique pigmentaire.

Cette maladie peut débuter brusquement. On s'aperçoit que chez un homme bien portant jusqu'alors s'installe une affection qui, aussitôt, prend une allure grave. Les accidents se précipitent et, en quelques mois, le malade peut arriver à la cachexie.

Ces faits sont rares. Ordinairement, on a affaire à un homme se sachant diabétique ou chez qui on trouve par hasard du sucre dans les urines. On note la polyphagie, la polydipsie, la polyurie. En somme c'est un diabétique, mais qui rapidement perd ses forces, s'amaigrit, a des troubles digestifs graves, le tout très peu en rapport avec une glycosurie minime.

Quelquefois se sont les troubles digestifs qui ouvrent la scène : anorexie, ballonnement épigastrique, douleurs abdominales très souvent localisées dans la région de l'hypochondre droit, crises de diarrhée alternant avec des constipations opiniâtres ;

les forces déclinent et ce n'est que plus tard qu'apparaissent les signes du diabète.

Dans d'autres circonstances, ce sont des troubles respiratoires qui marquent le début de l'affection. On a noté des bronchites intenses et surtout la grippe survenant avant la glycosurie, mais amenant très vite un affaiblissement général et une tendance rapide à la cachectisation.

En se rappelant que dans tout diabète le sucre peut faire défaut dans les urines à certains moments et à propos de circonstances différentes, il est certain qu'on ne peut pas trop accentuer les différences qui existent entre les formes du début. Ce qu'il faut retenir surtout c'est que toutes ces formes arrivent très vite, et sans aucune exception, à la déchéance physique du malade.

Bientôt apparaît un nouveau symptôme qui marque le commencement de la période d'état ; c'est la mélanodermie. Dès lors, l'affection est reconnaissable à quatre symptômes cardinaux que nous allons passer en revue : 1° la glycosurie ; 2° les troubles abdominaux ; 3° la mélanodermie ; 4° la cachexie.

1° *Glycosurie.*

Il semble que le malade, au point de vue du diabète, soit atteint de glycosurie légère. La sécheresse de la langue est modérée. La polyphagie manque très souvent ; du moins, elle est très peu prononcée

et dure peu de temps. La polydipsie n'est pas non plus très marquée et la plupart des malades ne boivent que 2 à 6 litres de liquide par jour. Le malade de Trousseau qui prenait 10 litres de boisson par 24 heures est une exception.

La polyurie est en raison directe de la polydipsie. Les urines sont celles des diabétiques vulgaires. Elles sont claires ou d'une coloration ambrée, d'une densité moyenne de 1030 grammes ; contenant 40 à 200 et 300 grammes de sucre. Elles peuvent être foncées et rappeler la couleur de bière, si fréquente dans la cirrhose de Laennec. On n'a pas trouvé la réaction des pigments biliaires. (Gmelin et Pettenkoffer). Quelquefois il y a de l'azoturie, mais l'albuminurie est regardée comme une complication.

Il est à remarquer que le sucre a une tendance à diminuer ainsi que les symptômes du diabète à mesure que la maladie s'achemine vers la fin. Près de la période terminale, la quantité de sucre tombe à 60, 40, 10 grammes, et même, dans les derniers jours, la glycosurie peut disparaître complètement. Dans le cours de la maladie, elle subit de grandes oscillations, en rapport avec le traitement.

2° *Troubles abdominaux.*

Au premier rang de ceux-ci, il faut placer le ballonnement du ventre. Ce symptôme est très précoce et très important. Il se rencontre presque constam-

ment et souvent il fait égarer le diagnostic. Il contribue à donner à la maladie l'aspect d une cirrhose alcoolique. Ce symptôme s'installe insidieusement. Au début, le ventre ne se ballonne qu'au moment des repas et on ne songe qu'à un peu d'atonie de l'estomac. Bientôt, le ballonnement persiste dans l'intervalle des repas et ne disparaît plus. A voir le ventre, quelquefois très volumineux, on pourrait penser à une ascite très abondante. D'ordinaire, la quantité de liquide, du moins au début et dans la période d'état, est minime, mais plus tard elle peut être évaluée de 2 à 8 litres.

Le liquide intrapéritonéal est clair, d'un jaune citrin, quelquefois teinté en rouge brun, mais alors dans la période cachectique, M. Letulle y a trouvé du sucre. La partie droite du ventre, surtout dans sa portion sus-ombilicale, est sillonnée de grosses veines (circulation supplémentaire, moindre mais semblable à celle de la cirrhose atrophique).

Ce premier symptôme abdominal met sur la voie d'une cirrhose atrophique possible et l'organe que l'on examine d'abord est le foie. Dans certains cas, l'ascite rend très malaisé l'examen de l'hypocondre droit. La percussion est très difficile. La palpation fait trouver le foie toujours très augmenté de volume. Le bord antérieur peut descendre jusqu'à six travers de doigt au-dessous des fausses côtes.

On trouve ce bord lisse et tranchant.

La face supéro-antérieure du foie n'offre aucune bosselure et présente une dureté considérable. La

région est souvent douloureuse à la percussion et à la palpation.

En somme, on se trouve en présence d'une hypertrophie totale du foie, sans aucune déformation. C'est le foie de la maladie de Hanot. Dans quelques cas, on a noté chez les malades un sub-ictère, mais très passager, c'est plutôt un ictère hémaphéique.

La rate est un peu plus volumineuse que normalement, mais n'atteint jamais les dimensions qu'on lui connaît dans la cirrhose hypertrophique biliaire, et encore moins dans différentes variétés de l'impaludisme.

Les symptômes dyspeptiques sont très importants à étudier. Nous avons vu qu'ils pouvaient marquer le début de l'affection. Très souvent, on note d'abord de la polyphagie, mais passagère et vite remplacée par de l'anorexie complète. Il y a un dégoût de toute alimentation, bientôt exagéré par le ballonnement qui suit tout repas et la gêne toujours croissante causée par le météorisme épigastrique. Les digestions sont lentes, les éructations nombreuses, et très souvent il existe des vomissements. La diarrhée s'installe par crises d'abord courtes et interrompues par des périodes de constipation. A mesure que la maladie avance, la diarrhée a tendance à devenir permanente. Dans la période ultime, elle est de règle presque absolue.

3° Mélanodermie ou pigmentation cutanée.

Ce signe est peut-être le plus important au point de vue du diagnostic. D'ailleurs c'est lui qui a servi à dénommer la maladie qui nous occupe et à en faire une entité morbide bien spéciale.

La peau est sèche, rugueuse, écailleuse. En cela elle ne diffère pas de celle des autres cirrhoses du foie. La pigmentation est uniforme, c'est-à-dire que la peau ne présente pas, comme dans la maladie d'Addison, des plaques achromiques et d'autres hyperchromiques. Rien non plus ne rappelle l'aspect du vitiligo. On n'observe pas de grandes plaques pigmentées à côté d'autres qui restent claires. Cependant il existe des endroits plus foncés, tels que le visage, les organes génitaux, la face dorsale des mains et des avant-bras. Quand la teinte est claire, elle diffère très peu du hâle que présentent les personnes qui travaillent au grand air, mais dans ce dernier cas, les parties pigmentées sont celles qui sont à découvert, et en faisant déshabiller le malade, il est très facile de s'en rendre compte.

La couleur ordinaire de la peau dans le diabète bronzé est foncée, à reflets gris rappelant la teinte de la plombagine. M. Barth décrit ainsi la pigmentation cutanée de son malade : « Ce n'était pas une coloration bronzée, franche, mais plutôt une nuance d'un gris noirâtre, à reflets métalliques, rappelant celle de

la fonte de fer ou mieux encore celle de la plombagine qui sert à lui donner du luisant. »

Cette mélanodermie est plus ou moins accentuée suivant les malades et suivant les stades de l'affection. Nous avons vu qu'elle pouvait être très claire et faire croire au bistré des paysans. On a prétendu qu'elle pouvait manquer (cas de MM. Brault et Galliard et de Letulle). Dans la période terminale, elle s'est accentuée dans quelques cas, mais dans beaucoup elle a diminué (cas de Acard dû à M. Auscher) et a pris cette teinte grise terreuse des peaux malpropres. Dans certaines observations, elle a présenté une intensité extraordinaire et dans cette circonstance, elle s'imposait immédiatement à l'examen du médecin et faisait faire le diagnostic.

Un des caractères importants de cette pigmentation cutanée est de respecter presque complètement les muqueuses. Cette particularité et sa répartition uniforme distinguent le diabète bronzé de la maladie d'Addison. Il y a quelques années, les plaques pigmentaires des muqueuses étaient pathognomoniques de cette dernière affection. Depuis il est paru des observations qui ont rendu cette manière de voir moins exclusive (1). M. Mossé trouva des plaques pigmentaires sur la muqueuse de la joue et de la lèvre inférieure de son malade. Thibierge a noté dans un cas une pigmentation de la muqueuse buccale et du voile du palais. Cependant il est utile

1. Mossé. *Comptes-rendus du Congrès de Lyon*, 1894, p. 779.

de dire que cette particularité est extrêmement rare et que la présence de plaques brunâtres sur les muqueuses doit faire penser aussitôt à la maladie d'Addison, les taches de la peau, au lieu d'une coloration uniforme, donnentun appointdéfinitif à ce diagnostic

4° *Cachexie.*

Les troubles digestifs semblent être les facteurs essentiels de l'amaigrissement et de la déperdition des forces. Quand ces symptômes sont peu accusés, la cachexie arrive tout aussi rapidement. On pourrait comparer cette déchéance à celle que produit une tumeur maligne située en dehors de tout organe essentiel.

La cachexie dans la cirrhose hypertrophique pigmentaire est *constante et rapide :* c'est là sa caractéristique. L'amaigrissement est chaque jour plus prononcé. Le malade de M. Mossé ne pesait plus que 39 kilog. La face est osseuse, le regard est celui d'un tuberculeux à la dernière période ; les membres sont très amaigris et contrastent avec le ventre qui est distendu par le météorisme et l'ascite. Bientôt les malades ne peuvent plus se tenir debout. A cette époque, les jambes deviennent œdématiées, et l'enflure tend à gagner l'abdomen.

Des hémorrhagies peuvent se produire : purpura, épistaxis (Rendu), hématurie (Gonzalez) Dans cette dernière période, la température qui s'était tou-

jours maintenue normale ou même au-dessous de la normale, peut monter jusqu'à 39°. Il est difficile d'expliquer cette élévation de la température. Elle est peut-être sous la dépendance d'une inflammation péritonéale que l'on a constatée dans plusieurs autopsies. Quelques auteurs l'attribuent à l'aggravation des lésions de tuberculose pulmonaire assez fréquente dans le diabète bronzé. Elle pourrait résulter des progrès de la cachexie.

D'après ce tableau, il est facile de remarquer que les diabétiques meurent rarement de cette façon. Dans la cirrhose pigmentaire, les malades s'éteignent dans le marasme ; dans le diabète sucré ordinaire, la mort vient plus ordinairement du fait des complications.

Les symptômes nerveux sont beaucoup moins importants que ceux que nous venons de passer en revue. Ils existent d'ailleurs dans le diabète vulgaire. Ils consistent dans *l'insomnie*, dans *l'impuissance génitale*, dans *la perte des reflexes rotuliens*. Les sensibilités spéciales et générale sont intactes. Les malades conservent leur intelligence jusqu'à la fin.

Souvent on note des phénomènes du côté des voies respiratoires. Nous avons vu que souvent des troubles du côté de l'appareil pulmonaire marquaient le début de l'affection. On a noté, dans le cours de la cirrhose pigmentaire, des pneumonies, des poussées de broncho-pneumonie, qui peuvent compliquer ou terminer la maladie, mais il est un fait sur lequel il est nécessaire d'insister : c'est la fréquence

de la tuberculose pulmonaire. D'ailleurs, on rencontre beaucoup cette complication dans les cirrhoses du foie et dans le diabète, et d'ailleurs dans toutes les affections débilitantes. Dans les cas de M. Barth et de M. Acard, la mort est arrivée par généralisation de la tuberculose pulmonaire.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

a. — *Lésions macroscopiques.*

A l'autopsie d'un malade qui a succombé à la cirrhose hypertrophique pigmentaire, on trouve des lésions très nettes et très curieuses. Quand on ouvre le ventre, il s'écoule ordinairement de 3 à 8 litres d'un liquide foncé. Le péritoine présente souvent des signes d'inflammation (M. Letulle l'a constaté dans ses deux cas).

Dans l'observation rapportée par M. Pierre Marie, dans la *Semaine Médicale :* « On constatait sur le feuillet pariétal, tranchant sur la coloration bleue noirâtre de ce feuillet, une multitude de grains blanchâtres de la grosseur d'une tête d'épingle à une petite lentille dont M. Auscher démontra la nature tuberculeuse. »

Mais ce qui frappe surtout c'est la présence de larges bandes de pigmentations ayant une teinte ardoisée, bleue noire. Ces taches pigmentées existent aussi bien sur le péritoine pariétal que sur le

péritoine viscéral. Sur ce dernier, les bandes noirâtres ont parfois 1 m. 50 de long. Dans quelques cas, cette teinte noir d'ardoise était plus accentuée au niveau de l'hypochondre droit. Ces constatations ont été faites par MM. Hanot et Chauffard, Hanot et Schachmann, Gonzalez Hernandez, P. Marie.

Le foie est quelquefois difficile à extraire de la cavité abdominale à cause de ses adhérences avec les organes voisins, et en particulier avec le diaphragme, le rein et le colon transverse. Dans ce cas, il y a de la périhépatite. Cet organe est atteint d'hypertrophie et pèse 2000 et 3000 grammes (cette augmentation de volume est égale partout). Il est très dur. On ne peut pas ou il est difficile d'enfoncer l'ongle dans le parenchyme. Il crie sous le couteau. La capsule se détache très difficilement et la surface du foie est alors chagrinée, rugueuse.

Dans l'observation de P. Marie, la surface externe de l'organe était régulière et lisse.

Dans la capsule de Glisson, on trouve très souvent de petits fibrômes. La coloration du foie est beaucoup plus foncée qu'en temps ordinaire. Elle est d'un brun roux et ressemble suivant la comparaison usitée à du vieux cuir brut. Quand on fait une section, on remarque de petites granulations visibles à l'œil nu.

Certains auteurs (observations de MM. Lucas-Championnière et Palma) ont trouvé un foie atrophié; c'est là une grande exception.

Les voies biliaires sont le plus souvent normales

et perméables. La bile a été trouvée incolore dans une observation de M. Letulle et dans celle de M. P. Marie.

La rate présente souvent des lésions de périsplénite. L'hypertrophie est modérée. La sclérose de l'organe est assez avancée. On y remarque comme pour le foie une coloration rouge brun. La capsule peut renfermer aussi de petits fibromes.

Les capsules surrénales sont en général normales. On y rencontre une pigmentation légère.

Le pancréas présente toujours des lésions manifestes de sclérose. Il est dur comme le foie, l'ongle y pénètre difficilement. Les canaux excréteurs sont perméables. La couleur est aussi très foncée.

Les ganglions lymphatiques abdominaux sont très altérés. Ils sont atteints de sclérose, car ils sont très durs et M. Auscher dut pour les sectionner se servir d'un marteau. Ils présentent la teinte noirâtre comme les autres organes. Les plus malades sont ceux du mésentère, et ceux qui sont dans le voisinage du foie, du pancréas ou de la rate. Les ganglions du médiastin et les ganglions carotidiens sont aussi dégénérés (MM. Barth, Gonzalez Hernandez P. Marie, Acard).

Les glandes salivaires ont été également trouvées sclérosées et de couleur rouille.

L'estomac et l'intestin présentent ces grandes taches noirâtres que nous avons décrites.

Les reins ne sont que très rarement altérés. C'est

même une des particularités de cette maladie d'attaquer la plupart des glandes excepté les reins.

M. Auscher a examiné les *testicules*, les *canaux déférents*, la *prostate*, les *vésicules séminales* et la *vessie* de son malade. Tout semblait normal.

Le cœur est très souvent flasque et coloré. L'endocarde présente quelquefois des plaques bleuâtres. Dans l'observation de P. Marie, le cœur était très petit et ne pesait que 325 grammes. Il était très nettement sclérosé, cette atrophie du cœur est exceptionnelle. Le plus souvent cet organe a son volume normal.

Le poumon est quelquefois atteint de tuberculose (Cas de MM. Hanot et Chauffard, de M. Letulle, M. Barth, M. P. Marie). Dans le cas de M. Barth, il existait une tuberculose miliaire. D'autres fois, il présente des signes de congestion aux bases, et la plèvre peut contenir un peu de liquide.

Le corps thyroïde est normal, parfois coloré.

Quant au *système nerveux* (cerveau, cervelet, bulbe, moelle épinière) il est normal.

b. — *Lésions histologiques.*

Quand on passe en revue les observations des auteurs, on est frappé de voir que les lésions observées au microscope se recommandent toutes de deux processus pathologiques : la *sclérose* et la *pigmentation*. Nous insisterons surtout sur l'anatomie

histologique du foie, car il semble que c'est dans cet organe que le diabète bronzé a laissé les traces les plus caractéristiques.

Si on examine à la loupe une section du foie, on aperçoit de petites granulations qui semblent représenter les lobules hépatiques entourés d'un tissu coloré en rose par le carmin. Ces bandes roses de tissu scléreux sont très larges et on évalue qu'il se trouve presque autant de tissu fibreux que de parenchyme glandulaire. Dans les granulations et dans le tissu rose on voit des amas de pigment ocre. Prenons maintenant un plus fort grossissement: « Si l'on examine les lobules hépatiques qui, au premier abord, *paraissent* enserrés dans une véritable cirrhose annulaire, on ne tarde pas à s'apercevoir que les choses ne sont pas aussi simples qu'elles le paraissent.

En effet si au centre de ces *prétendus* lobules hépatiques, on cherche l'élément caractéristique, la veine sus-hépatique, on s'aperçoit qu'on ne la trouve presque jamais, non pas qu'elle soit oblitérée et remplacée par du tissu conjonctif; à sa place il n'y a rien que des cellules hépatiques, tout comme dans le reste du lobule. De telle sorte qu'on se trouve bien forcé de reconnaître *qu'on est allé trop vite en considérant cette cirrhose comme une cirrhose annulaire vulgaire* uniquement développée à la périphérie du lobule dans les espaces portes. La vérité est que les veines sus-hépatiques sont aussi bien que les veines-portes, englobées dans les ban-

des scléreuses : *ce que à cause de la configuration arrondie, on avait pris pour le lobule hépatique n'est en réalité qu'un fragment de lobule.* Ces fragments de lobule ont été séparés les uns des autres par la prolifération du tissu conjonctif aussi bien périportal que périsushépatique et rien n'est plus facile à comprendre puisque vous savez que ces deux systèmes sont reliés l'un à l'autre par des tractus conjonctifs qui traversent le lobule. C'est suivant la disposition de ces tractus que le lobule s'est dissocié en un nombre plus ou moins grand de fragments (1).

Donc les lobules hépatiques n'existent plus où plutôt il existe des *pseudo-lobules*. La topographie du foie est donc bouleversée. La sclérose pigmentaire a pénétré le lobule hépatique et l'a fragmenté. Voilà la description classique. Nous verrons dans notre observation qu'il peut très bien n'en pas être ainsi, que les lobules hépatiques peuvent être conservés avec leur veine sus-hépatique au centre, et les lésions présenter la disposition d'une cirrhose annulaire vulgaire.

D'ailleurs quelques auteurs ont observé ce fait. On trouve dans l'observation de MM. Rendu et Triboulet rapportée par M. Dutournier (Obs. XIV), ces quelques lignes « quelques amas peu nombreux, rappellent le lobule d'une cirrhose périportale annulaire avec centre sus-hépatique encore distinct ».

1. P. Marie, *loco citato*, page 231.

Dans l'observation de M. Mossé lue au Congrès de Lyon (Obs. XVI de la thèse de Dutournier) on lit : « On trouve de vrais anneaux scléreux rappelant le type de la cirrhose atrophique ».

Les travées de sclérose qui délimitent les pseudo-lobules hépatiques sont remarquables par leur étendue et leur pigmentation. Elles sont formées de tissu conjonctif adulte avec quelques cellules migratrices.

Les centres de formation du tissu scléreux sont, comme nous l'avons vu, au niveau surtout de la veine porte et accessoirement autour des veines sus-hépatiques. Ces points principaux s'envoient des anastomoses qui divisent le lobule hépatique en pseudo-lobules plus petits. De telle sorte qu'il est très difficile de trouver les veines sus-hépatiques.

Pour M. Hanot ces lésions sont très importantes et peuvent être considérées comme la caractéristique des cirrhoses diabétiques. Les travées scléreuses sont remplies de blocs de pigments ainsi que les cellules migratrices.

Les cellules du foie sont infiltrées de grains de pigment. Celles qui sont situées au centre des pseudo-lobules sont les moins altérées. Elles sont grosses, moins pigmentées, le noyau et le nucléole sont visibles. Près de la périphérie les grains pigmentaires sont très nombreux, le noyau est moins visible. Près des bandes annulaires de cirrhose, la cellule hépatique est atrophiée, surchargée de pigments, le

noyau disparaît. Dans quelques cas la cellule n'est plus qu'un bloc pigmentaire.

On a signalé la dégénérescence graisseuse des cellules. M. P. Marie n'a pas pu retrouver cette altération.

Les canalicules biliaires sont souvent très altérés. Leurs parois sont épaissies, leurs cellules infiltrées de pigments.

On trouve presque toujours de nombreux canalicules biliaires de nouvelle formation dans les travées scléreuses périportales et périsus-hépatiques.

Les vaisseaux sanguins contenus dans les travées fibreuses offrent un épaississement de leurs parois. On y trouve aussi les signes de l'endartérite oblitérante.

La rate comme le foie a une hyperplasie de son tissu conjonctif, les lésions artérielles sont les mêmes que dans le foie. Il y a également du pigment dans les travées fibreuses.

Le pancréas offre les mêmes lésions que le foie et la rate ; mais ici les lésions scléreuses sont très intenses.

Les capsules surrénales sont surtout altérées à la périphérie.

Les ganglions lymphatiques sont aussi très altérés histologiquement. Sur des coupes, il est quelquefois impossible de les reconnaître ; le tissu scléreux est très étendu. Le pigment infiltre les cellules et les fibres conjonctives.

Les reins sont relativement sains ; nous avons vu

que c'était une des particularités les plus intéressantes de la maladie.

Le cœur présente des lésions très intéressantes qui diffèrent sur plusieurs points de celles que nous avons constatées dans les autres organes. Les fibres musculaires contiennent, dans leur intérieur, des amas considérables de pigment. La sclérose interstitielle fait défaut et il y a très peu de pigment dans les intervalles des fibres musculaires (Letulle, Gonzalez Hernandez, P. Marie). Nous verrons que ces constatations histologiques ont amené M. Letulle à formuler une théorie pathogénique.

M. Auscher a trouvé des masses pigmentaires dans le sang. M. P. Marie pense que le pigment peut venir de la peau au niveau de la piqûre du doigt. M. Mossé accepte ces constatations de MM. Auscher.

Les poumons ont été examinés spécialement par M. Letulle. Cet auteur a trouvé le pigment dans les parois et la lumière des vaisseaux, dans les mailles du tissu conjonctif sous-pleural et péri-bronchique dans les alvéoles.

MM. Mossé et Potier ont étudié les altérations de la *peau* dans le diabète bronzé, le derme présentait une pigmentation très nette. Ses capillaires et les glandes contenaient du pigment. Dans l'épiderme, il n'y avait que les couches profondes qui étaient pigmentées. La couche génératrice, le réseau du corps muqueux et le stratum granuloium étaient infiltrés d'amas de pigment. En arrivant à la couche cornée, le pigment disparaissait.

Nous terminerons l'anatomie pathologique du diabète bronzé par quelques considérations sur le pigment qui infiltre ainsi tous les organes.

Ce pigment, qui se présente sous forme de petites granulations accumulées parfois en amas, est le pigment ocre dont M. A. Gilbert a le premier démontré la nature ferrugineuse (réaction d'un noir verdâtre vis-à-vis du sulfhydrate d'ammoniaque, et coloration bleue avec le ferrocyanure de potassium, en solution acide). M. Gonzalez Hernandez dans sa thèse inaugurale inspirée par M. le professeur Kiener établit la nature ferrugineuse du pigment ocre et conclut à l'analogie complète de ce pigment avec celui que Quincke avait trouvé dans le foie, les reins et le pancréas de malades atteints d'anémie pernicieuse, et avec celui que MM. Klesch et Kiener avaient trouvé dans les foies du paludisme chronique et de la cachexie paludéenne.

Les recherches de M. Potier et de M. Papillon sont venues confirmer l'origine hématique du pigment ocre. M. Brault a trouvé ce même pigment dans le rein d'un malade mort d'hémoglobinurie paroxystique, dans un angiome musculaire, dans le foie d'un tuberculeux et dans un sarcôme pie-mérien.

MM. Auscher et Lapicque sont arrivés à trouver la composition exacte du pigment ocre. Kunkel en étudiant les pigments d'origine hématique, avait trouvé qu'ils se présentaient sous la forme d'un *hydrate d'oxyde de fer*, mais sa démonstration n'était pas concluante. MM. Auscher et Lapicque ont pu isoler une

certaine quantité de ce pigment, et en faire l'analyse élémentaire. Ils sont arrivés à trouver que le pigment ocre est un *hydrate ferrique*, qui renferme un peu moins d'eau de constitution que l'hydrate ferrique ordinaire (obtenu en précipitant un sel ferrique par un alcali) et qui en diffère encore par sa résistance extrême aux acides et par la lenteur de ses réactions vis-à-vis des réactifs ordinaires du fer. Le pigment ocre est donc un composé minéral qui agit dans l'organisme à la façon des poudres inertes, comme le charbon par exemple, et qui, étant insoluble ne peut être éliminé et s'emmagasine dans les tissus.

Poussant plus loin leurs recherches, MM. Auscher et Lapicque ont trouvé à côté du pigment ocre un pigment noir. C'est à ce pigment que serait due la coloration particulière des intestins et de la paroi abdominale, signalée par plusieurs auteurs. Le pigment noir est un composé organique, soluble dans les alcalis, jouissant de la propriété de passer de la couleur noire à une couleur claire en présence des substances réductrices et de reprendre la couleur noire en présence de l'oxygène. Il ne paraît pas renfermer de fer, ou du moins, « s'il en contient, ce fer se trouve engagé dans une molécule organique et n'est pas décelable (à moins de dissocier la molécule). » Ces caractères chimiques le rapprochent du pigment de l'impaludisme aigu, de celui de la maladie d'Addison et du pigment mélanique.

Observation (personnelle).

M. Morel eut l'occasion de voir incidemment le malade dont il s'agit à la période terminale de son affection. L'observation clinique n'a pas été prise, mais nous devons ajouter que le diagnostic ferme de diabète bronzé avait été porté.

Voici les seuls renseignements que M. Morel a pu nous donner :

C'était un homme de 60 ans. Sa peau présentait une teinte bronzée très accentuée, pas de pigmentation des muqueuses, pas de vitiligo. Le ventre était ballonné et contenait une petite quantité de liquide. Les membres inférieurs étaient œdématiés et l'on avait trouvé une assez grande quantité de sucre dans les urines.

Le malade mourut au bout de quelques jours dans le marasme et son foie fut examiné.

C'était un foie très hypertrophié, pesant 2200 grammes, ayant conservé sa forme, avec son bord tranchant et lisse ; d'une couleur brun roux, présentant, en un mot, à l'œil nu, la teinte et les caractères classiques des foies atteints de cirrhose hypertrophique pigmentaire.

M. Morel a bien voulu nous rédiger le rapport suivant sur les lésions histologiques que ce foie présentait :

A l'examen, on constate que le foie est parcouru dans toute son étendue, par de larges travées de sclérose présentant une forme annulaire et enserrant dans leur intérieur de petits îlots *ayant les dimensions des lobules normaux.*

L'examen pratiqué à un faible grossissement, permet de reconnaître que ces travées sont développées autour des lobules. On constate, en effet, au point où ces travées se réunissent les unes aux autres, des ramifications de la veine-porte, de l'artère hépatique et des canalicules biliaires. Ces travées sont très riches en

pseudo-canalicules biliaires et présentent l'aspect que l'on constate dans la cirrhose hypertrophique de Hanat. Les travées conjonctives sont constituées par du tissu conjonctif ancien presque fibreux et contiennent dans leur intérieur une grande quantité de pigment souvent réuni en amas.

Les cellules du foie ont conservé leur forme, mais elles se colorent mal. L'hématoxyline et le carmin n'arrivent que très rarement à montrer la présence des noyaux. Beaucoup de ces cellules contiennent un grand nombre de granulations semblables à celles que l'on observe dans les travées conjonctives.

Il semble que les îlots hépatiques enserrés par la sclérose sont de véritables lobules hépatiques : on trouve toujours *à leur centre un orifice veineux béant et isolé*, *généralement très large*, la veine sus-hépatique. C'est au voisinage immédiat de ces veines intralobulaires qu'on trouve les amas les plus considérables de pigment dans les cellules hépatiques.

La configuration trabéculaire des cellules du foie est conservée.

En résumé *cette cirrhose hépatique pigmentaire présente au point de vue de la répartition du tissu conjonctif, les caractères qui avaient été assignés par Charcot à la cirrhose de Laënnec.*

Nous insisterons très peu sur l'importance de ses constatations histologiques.

Il semblait démontré, que dans la cirrhose hypertrophique pigmentaire, le lobule hépatique était envahi par la sclérose et fragmenté en plusieurs ilôts dans lesquels on ne retrouvait pas la veine sus-hépatique. C'était une cirrhose péri-portale et périsus-hépatique avec prédominance des lésions à la périphérie du lobule. Les deux points principaux de production fibreuse s'envoyaient des ramifications

qui détruisaient entièrement la structure du foie. Notre observation semble prouver qu'il peut en être



autrement. Le travail de sclérose chez notre malade semble s'être cantonné au niveau du système portal et avoir épargné les veines sus-hépatiques. C'est une cirrhose annulaire, péri-portale avec intégrité du lobule hépatique.

Il nous est donc permis de dire que dans la cirrhose hypertrophique pigmentaire, le travail de sclérose n'est pas toujours identique à lui-même. Il peut soit laisser intact le lobule hépatique et simplement l'entourer d'un rempart fibreux, soit l'attaquer jusqu'au centre et le fragmenter en plusieurs pseudo-lobules.

ETIOLOGIE

Toutes les observations publiées jusqu'à ce jour sur le diabète bronzé se rapportent à des *hommes* de 35 à 60 ans. C'est donc une maladie qui a une prédominance marquée pour le sexe masculin et qui se manifeste dans la seconde moitié de l'âge adulte.

Les causes du diabète bronzé sont inconnues ; certains auteurs incriminent l'alcoolisme : « la seule cause qui puisse être invoquée avec quelque chance de vérité est l'alcoolisme qui se retrouve nettement dans plusieurs observations (1) ». D'autres, au contraire (2), semblent mettre en doute l'influence de l'alcool. Dans l'observation de Gonzalez Hernandez c'est l'impaludisme qui peut être mis en cause. Dans d'autres circonstances, on a invoqué la syphilis et surtout la misère physiologique.

1. P. Marie. *Loco citato*, p. 229.
2. Dutournier, thèse de Paris.

PATHOGÉNIE

Cette partie de l'étude de la cirrhose pigmentaire est très intéressante, mais est loin d'être élucidée.

MM. Hanot et Chauffard dans leur premier travail (cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète bronzé. *Revue de médecine*, 1882), donnent au foie le rôle principal dans la production de l'affection. D'ailleurs, Chauffard, dans son article du *Traité de médecine*, s'exprime en ces termes : « Sous l'influence com-
« binée de l'hyperglycémie, de sa lésion préalable
« déterminante et de l'insuffisance circulatoire créée
« par l'endartérité diabétique, la cellule hépatique
« subit un trouble évolutif dans sa fonction chroma-
« togénique et devient le siège d'une hypergénèse
« pigmentaire ou plutôt d'une dysgénèse pigmentaire
« puisqu'il s'agit d'une élaboration surabondante et
« déviée du pigment hépatique. »

Pour MM. Hanot et Chauffard, il ne s'agit que d'une affection hépatique. Formé dans le foie, le pigment se diffuse ensuite dans l'organisme par embolies. Il y aurait donc au début une hypergé-

nèse pigmentaire, comme dans la maladie de Hanot il y a hypergénèse biliaire.

Dans la cirrhose hypertrophique biliaire, la matière colorante de la bile est résorbée par les vaisseaux et va imprégner la peau; de même dans le diabète bronzé, le pigment fabriqué en abondance est repris par la circulation et vient colorer les téguments. Ce rapprochement, pourtant si ingénieux qu'il soit, pèche par la base. Dans la cirrhose hypertrophique de Hanot, les canalicules biliaires sont en nombre considérable, les cellules hépatiques augmentées de volume. Dans la cirrhose hypertrophique pigmentaire, les cellules sont atteintes ; là où le pigment est en plus grande quantité, la cellule meurt et n'est plus qu'un réceptacle où s'emmagasine le pigment. La cellule hépatique, loin d'être un lieu où s'élabore un produit, semble être la première victime du pigment qu'elle renferme.

Trois ans plus tard, M. Letulle rechercha au microscope les lésions des autres organes. Un point surtout est intéressant dans cette observation et sert à réfuter en partie la théorie de MM. Hanot et Chauffard. En examinant le myocarde, il vit qu'il n'existait pas de sclérose interfasciculaire. De plus, le pigment se trouvait presque exclusivement dans les fibres cellules et semblait sortir de ces fibres pour faire irruption à l'extérieur. De là, il venait à l'esprit aussitôt, que la cirrhose pigmentaire était caractérisée par une surcharge pigmentaire de tous les organes, venue, non pas du foie, mais de l'alté-

ration de l'hémoglobine contenue dans ces mêmes organes. Le résidu de cette altération était le pigment qui restait là où il avait été fabriqué et n'avait pas de tendance à s'éloigner de son lieu d'origine. Cette hémoglobine ainsi détruite est donc l'hémoglobine de constitution des organes et elle se détruit là où elle existe.

MM. Brault et Galliard acceptent la théorie émise par M. Letulle, mais font jouer avec MM. Hanot et Chauffard un rôle important aux lésions hépatiques. Le diabète vulgaire altère le sang, mais s'il se produit du pigment, la cellule du foie l'utilise. Quand cette dernière est altérée, le pigment s'emmagasine. Aussi MM. Brault et Galliard pensent que « la cir-
« rhose est primitive et que la dégénérescence pig-
« mentaire est secondaire. La p gmentation du foie
« est sous la dépendance de la cirrhose, sans laquel-
« le cette dégénérescence n'existerait pas. »

M. Gonzalez Hernandez s'attache d'abord à savoir ce qu'est ce pigment ocre qui encombre tous les organes. Nous avons vu que c'était un hydrate ferrique d'une résistance extrême. Ce fer provient de l'hémoglobine, c'est-à-dire de la substance qui est le principe réceptacle du fer dans l'organisme.

M. Gonzalez Hernandez conclut à la complète analogie de ce pigment avec celui que Quincke a trouvé dans le foie, les reins et le pancréas des malades atteints d'anémie pernicieuse. La cirrhose hypertrophique pigmentaire n'est donc pas, comme

le veulent MM. Chauffard et Hanot, une maladie due à la lésion d'un organe spécial.

Dans ces derniers temps d'ailleurs, les faits paraissent donner raison à la théorie hématique du diabète bronzé. On a découvert des maladies à lésions pigmentaires telles que l'hémoglobinurie paroxystique (Brault), les cirrhoses pigmentaires des tuberculeux (Coupet et Brault).

Expérimentalement, on a réalisé des lésions pigmentaires avec l'infection par le streptocoque (E. Bezançon), par le sulfure de carbone et le talnylen-diamine (Kiener et Engel).

M. Pierre Marie partage les idées de MM. Letulle et Gonzalez. Pour cet auteur, aucune explication ne répond mieux à la réalité des faits observés que la filiation pathogénique suivante : « dissolution de l'hémoglobine du sang sous l'influence d'une cause générale primitive ; transformation de l'hémoglobine en granulations pigmentaires par action particulière du protoplasme cellulaire des organes (particulièrement démontrée pour la cellule hépatique et pour la cellule musculaire cardiaque) ; élimination exagérée et accumulation du pigment dans les organes par irritation et atrophie consécutive des cellules ; élimination supplémentaire du pigment par la voie lymphatique d'où, à la fois, irritation de ces voies lymphatiques avec production de la sclérose du tissu conjonctif interstitiel, et surcharge pigmentaire des ganglions » (1).

1. P. Marie, *Loco citato*, p. 232.

Nous avons remarqué dans l'étude de l'anatomie pathologique que les deux lésions initiales étaient le pigment et le tissu scléreux. Il serait oiseux de se demander lequel de ces deux facteurs pathologiques a précédé l'autre. Pour M. Mossé, c'est le pigment qui irrite le tissu conjonctif et le fait proliférer. Cependant la production du pigment peut s'ajouter à une sclérose antérieure déterminée par le diabète, ou par le diabète et l'alcoolisme.

Pour M. Gonzalez Hernandez, les cellules glandulaires du foie, soumises à un travail excessif pour éliminer une grande quantité d'hémoglobine dissoute, s'altèrent, s'atrophient, et le pigment reste là où il a été élaboré. Il est repris ensuite par les lymphatiques qui s'irritent. La sclérose naît de cette inflammation péri-articulaire.

Pour M. Dutournier, c'est l'altération sanguine qui débute (et par conséquent le pigment) sous l'effet d'une cause inconnue.

Enfin, il est un autre problème à résoudre. La cirrhose hypertrophique pigmentaire est-elle une entité morbide spéciale? ou bien est-ce une complication du diabète-sucré? Voici l'opinion de MM. Hanot et Chauffard à ce sujet.

« Les lésions (du foie) doivent différer suivant que
« l'examen de l'organe a été pratiqué à telle ou telle
« période de la maladie. Nous ne croyons que les
« lésions que nous aurons à décrire soient les lésions
« causales de la maladie, puisqu'elles ne paraissent
« s'observer qu'à titre exceptionnel, nous croyons

« seulement qu'elles doivent prendre place parmi les « lésions consécutives; il est peut-être même néces- « saire de fausser la différenciation plus loin, et de « dire : parmi les lésions terminales. Rarement les « malades arrivent, sans complication incidente, à « la fin naturelle du diabète, et rarement, par suite, « on a l'occasion d'observer la dégénérescence hépa- « tique dans ses degrés les plus avancés. Or, dans nos « deux observations, on pourrait presque dire que « nos malades sont allés jusqu'au terme de leur car- « rière pathologique et c'est ainsi que nous croyons « pouvoir appliquer les modalités de la lésion hépa- « tique dans ces deux cas » (1).

C'est pourquoi MM. Hanot et Chauffard regardent l'affection comme « une cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré »; c'est pourquoi aussi M. González Hernandez qui partage leur manière de voir la regarde comme « la cachexie bronzée dans le diabète ». Tous les auteurs qui se sont occupés de la question regardaient le diabète bronzé comme un épiphénomène, comme un accident, comme une terminaison du diabète sucré ordinaire. C'est M. P. Marie qui le premier a combattu cette manière de voir. « Il s'agit ici, dit-il, soyez-en convaincus, non pas du diabète sucré vulgaire, mais d'une véritable entité clinique et anatomo-pathologique, en un mot d'une maladie à part ».

Et plus loin : « Si, d'ailleurs le diabète bronzé

1. Hanot et Ghauffard. *Loc cit.*, page 384.

était une complication, une terminaison du diabète sucré vulgaire, ne devrait-on pas voir un certain nombre d'anciens diabétiques être pris des accidents qui nous occupent ? Or cela n'est pas ; toujours le diabète débute d'une façon inopinée, et dans sa marche rapide, il évolue d'une façon autonome » (1).

Et M. P. Marie termine en rapprochant le diabète bronzé du diabète pancréatique.

De même M. Dutournier dans sa thèse établit un parallèle entre ces deux affections et telle est sa conclusion : « Il est donc probable que nous nous trouvons en présence d'un diabète pancréatique ; et comme d'autre part les lésions scléreuses et pigmentaires des organes glandulaires nous semblent secondaires, et dues aux conséquences de la dissolution hémoglobinique, il en résulte que, sous toutes réserves, il est permis de considérer le diabète bronzé comme une maladie distincte, et non pas comme une complication, dont le diabète ne serait plus la cause, mais l'effet, et qui serait produite de toute pièce par une altération sanguine dont le phénomène déterminant reste inconnu » (2).

Pour M. Acard, le diabète est une complication tardive et manque très souvent (3).

Pour M. Auscher, la production du pigment est un processus général et le diabète n'est qu'une com-

1. P. Marie, *loc. cit*, p. 232.

2. Dutournier. *Loc. cit.*, p. 46.

3. Acard. Conclusions de sa thèse.

plication qu'il rapporte, semble-t-il, à l'altération du pancréas.

« L'apparition tardive du diabète, son évolution rapide, sont les preuves cliniques qui démontrent qu'il n'y a là qu'une complication. Ces foies indurés, pigmentés, ne sauraient se constituer en trois ou quatre mois ; le diabète hâte la fin, mais les lésions, du foie sont faites bien avant son apparition (1).

Enfin M. Mossé propose une autre solution pathogénique. « Le rôle important attribué au système nerveux dans la pathogénie du diabète, comme dans la genèse de la maladie d'Addison, laisse penser qu'on pourra peut-être trouver dans un trouble de l'innervation viscérale, dans une lésion matérielle des riches plexus des filets ou des ganglions nerveux de l'abdomen, le point de départ initial du complexus que nous venons d'étudier. » A cela nous répondrons avec M. Dutournier, que jusqu'ici on n'a pas trouvé de lésions du plexus solaire, « et que surtout le pigment de la maladie d'Addison, différent de celui du diabète, ne permet pas d'établir une relation étiologique entre les deux affections ».

S'il nous était permis à notre tour de donner notre humble opinion dans ce débat déjà si long, nous dirions avec MM. Marie, Dutournier, Auscher, que le diabète bronzé nous paraît être une entité morbide distincte, ayant sa cause initiale dans l'altéra-

1. Auscher. *Manuel de médecine de Debove et Achard*. Tome IV, p. 108 en note.

tion de l'hémoglobine, et restant par conséquent dans le grand cadre des maladies à lésions pigmentaires. Mais nous ne croyons pas que le diabète doive être considéré comme complication, nous sommes en présence d'un diabète grave se rapprochant beaucoup par sa marche clinique et son évolution du diabète pancréatique.

DIAGNOSTIC

Le diabète bronze se reconnaît surtout aux quatre symptômes cardinaux sur lesquels nous avons insisté. La glycosurie, les troubles abdominaux et en particulier l'hypertrophie du foie, la mélanodermie et la cachexie. Ces quatre symptômes sont ordinairement très accentués. On a cependant noté l'absence du sucre dans les urines, dans quelques cas (cas de MM. Brault, Gaillard, Letulle, Hanot et Schachmann), la mélanodermie a manqué. Ce dernier symptôme est toutefois le principal et celui qui frappe le plus les yeux de l'observateur; en général le diagnostic est facile. La teinte bronzée des vieux hépatiques peut faire penser à la cirrhose hypertrophique pigmentaire, mais la coloration du tégument n'est pas la même ; il y a souvent un subictère très appréciable aux conjonctives, quelquefois un ictère chronique comme dans la maladie de Hanot.

Dans cette dernière affection le foie est gros, dur, à bord mousse, sa surface est parfois hérissée d'inégalités.

La peau est au début jaune safran ; elle fonce en couleur jusqu'à devenir vert foncé. Voilà les seuls rapprochements que l'on peut faire entre la maladie de Hanot et le diabète bronzé. D'ailleurs la cirrhose hypertrophique biliaire ne se rencontre surtout que de vingt à trente ans. Il est exceptionnel de la rencontrer après quarante ans.

Le début est marqué ordinairement par un ictère franchement accusé et il ne cesse plus. Il n'y a pas d'ascite ou très peu au début ; les veines sous-cutanées abdominales ne sont que peu ou pas développées.

La rate est toujours très hypertrophiée, pas de sucre dans les urines, l'urée a été toujours trouvée diminuée dans les cas où on l'a dosée. Les pigments biliaires ne manquent jamais. La durée est en moyenne de quatre à six ans.

La cirrhose atrophique a quelques symptômes semblables à la cirrhose pigmentaire.

L'ascite est cependant plus volumineuse, les veines sous-cutanées abdominales plus développées, mais il n'y a pas de mélanodermie, pas de sucre dans les urines, et le foie est petit.

Les congestions du foie d'origine cardiaque rappellent très peu le tableau du diabète bronzé.

Le cancer du foie pourrait en imposer par sa marche rapide, son gros foie, la teinte cachectique des malades, l'œdème des membres inférieurs.

Dans le cancer secondaire l'ictère est fréquent, mais dans ce cas, on sent à la palpation les bosse-

lures de la face antéro-supérieure de l'organe. Dans le cancer primitif, le foie est volumineux, dur, lisse, à bord tranchant et ne présente ni les bosselures, ni les déformations qu'on trouve dans le cancer secondaire, mais dans cette variété de carcinome du foie, d'ailleurs rare, il n'y a pas d'ictère, jamais de sucre dans les urines.

La syphilis hépatique rappelle un peu la symptomatologie de la cirrhose hypertrophique pigmentaire. Le début est insidieux et caractérisé par des troubles digestifs. Mais bientôt les symptômes se précipitent, les digestions sont mauvaises, l'amaigrissement fait des progrès rapides, la diarrhée apparaît, ainsi que l'œdème des jambes et une perte absolue des forces. L'ascite et la circulation abdominale peuvent exister. Mais le foie est toujours bosselé, inégal, quelquefois hypertrophié, mais très souvent atrophié. La marche est lente.

Dans le sarcôme mélanique, il y a même mélanodermie, même gros foie, lisse, dur, mêmes troubles digestifs intenses mêmes ascites, mais il n'y a pas de sucre dans les urines.

Il est vrai que la glycosurie peut ne pas exister ou disparaît dans la période terminale du diabète bronzé.

Les urines dans le sarcôme mélanique renferment une matière mélanogène. Exposées à l'air, elles deviennent noires; sous l'influence du perchlorure de fer on a la même réaction.

Dans les cirrhoses paludéennes, on a noté dans les

antécédents, des accès de fièvre intermittente ou une attaque de paludisme grave. Il y a du tympanisme du ventre, de la dilatation des veines abdominales, l'ascite est constante. Le plus souvent le foie dur et lisse, déborde de quelques travers de doigt le rebord des fausses côtes. Il peut être atrophié.

L'ictère fait souvent défaut, mais il y a une teinte sub-ictérique du tégument qui se confond avec le teint terreux propre à la cachexie paludéenne.

Il n'y a pas de sucre dans les urines et l'urée est diminuée.

On a décrit chez les paludéens une cirrhose pigmentaire avec surcharge des organes par le pigment ocre. Les malades s'affaiblissent et s'amaigrissent rapidement, la peau a une coloration bronzée, le foie est hypertrophié, dur, lisse et douloureux. La cachexie arrive très vite. Le diagnostic devient donc très difficile, mais il y a les antécédents, l'absence de glycosurie, l'ictère fréquent et la présence des pigments biliaires dans les urines.

Les foies gras et amyloïdes sont rarement confondus avec le diabète bronzé. Le foie est volumineux, mais il n'y a ni ascite, ni ictère, ni réseau veineux abdominal, ni mélanodermie, ni sucre dans les urines.

La maladie d'Addison peut rappeler en beaucoup de points, la cirrhose hypertrophique pigmentaire, mais la peau est plus brune et n'a pas cette teinte de plombagine spéciale au diabète bronzé. La coloration de la peau se fait par grandes plaques.

Les muqueuses présentent des taches (face interne

des joues) ; la perte des forces est ici très accentuée, mais les différences portent sur tout le foie, l'absence de sucre dans les urines et la pigmentation des muqueuses.

L'argyrie (intoxication par les sels d'argent) est caractérisée par une teinte ardoisée du tégument avec reflets métalliques, mais les gencives présentent un liseré comme dans le saturnisme ; le foie est normal, il n'y a pas de sucre dans les urines. Un traitement approprié peut faire disparaître les symptômes.

L'arsenic peut aussi donner une teinte brune du tégument.

Dans la cachexie saturnine, il y a une ascite abondante, un développement des veines sous-cutanées abdominales, une teinte subictérique des téguments, mais le foie est petit, il n'y a pas de sucre dans les urines et on constate un liseré très net aux gencives.

La teinte terreuse des gens malpropres atteints de *ptiriase* ne rappelle que de loin la mélanodermie du diabète bronzé.

Cette lésion peut se rencontrer cependant avec les signes du diabète ancien, mais il y a des signes manifestes de grattage et le diagnostic est toujours facile.

MARCHE. DURÉE. COMPLICATIONS

La marche du diabète bronzé est très rapide. La maladie évolue en général en un an ou deux. Dans le cas de M. Marie on note une durée de 5 mois; dans celui de M. Letulle, la maladie a duré deux ans. La marche est sans cesse progressive et si les symptômes du diabète peuvent être modifiés par le traitement, la durée de l'affection n'en est pas plus longue.

Quelquefois elle est encore abrégée par des complications. La tuberculose qui existait déjà se généralise sous forme de granulie ou fait de grands progrès.

Des gangrènes peuvent se déclarer au niveau de la région sacrée.

Des hémorrhagies apparaissent comme dans la plupart des maladies du foie.

On note aussi quelquefois des lymphangites plus ou moins étendues.

Enfin une tuberculose péritonéale vient parfois encore aggraver le pronostic.

En somme le diabète bronzé est une maladie très rapide, à marche progressive et rapidement mortelle.

PRONOSTIC. TRAITEMENT

La cirrhose hypertrophique pigmentaire est une affection extrêmement grave.

Tout d'abord frappant surtout la classe pauvre, elle met le malade dans l'impossibilité absolue de travailler. De plus cette affection marche avec une grande rapidité et en quelque mois, peut condamner le malade à garder le lit. Bientôt les malades ne peuvent plus même se retourner dans leur lit ; la mort est inévitable. Celle-ci arrive le plus souvent sans souffrance. Les malades s'éteignent dans le marasme.

Dans une affection à évolution aussi rapide, le traitement a extrêmement peu d'influence.

Ordinairement on institue la médication antiotabétique. Le sucre disparaît en partie, mais l'état du malade n'en est pas amélioré ; ce qui tendrait à prouver qu'on n'est pas en présence d'un diabète sucré ordinaire. D'ailleurs dans la période terminale de la maladie, le sucre se supprime de lui-même et c'est un signe de la plus grave portée pronostique. Il faudrait s'attaquer à la cause qui altère l'hémoglobine,

puisque c'est la transformation de ce principe du sang qui amène tous les désordres ; mais nous avons vu que cette cause est absolument inconnue.

La maladie ayant une tendance invincible à la cachexie, on tâche de combattre ce symptôme ; on prescrit la suralimentation (viandes et graisses), lorsque l'estomac n'est pas trop atteint, des injections de sérum artificiel, les arsénicaux, l'huile de foie de morue et le phosphate de chaux. En résumé la médication doit chercher à relever les forces du malade.

CONCLUSIONS

I. — Le diabète bronzé est un syndrome clinique spécial, une entité morbide très nette. Ce n'est pas un diabète sucré vulgaire. Le diabète ne paraît pas devoir être une complication.

II. — La maladie est caractérisée par quatre symptômes cardinaux : 1° la glycosurie ; 2° les troubles abdominaux et, en particulier, ceux du foie ; 3° la mélanodermie ; 4° la cachexie.

III. — La cause est inconnue. La lésion initiale est une altération de l'hémoglobine. Les conséquences sont une surcharge pigmentaire et une sclérose des organes.

IV. — Les lésions histologiques principales sont celles du foie. Dans cet organe la sclérose peut présenter plusieurs aspects. Ordinairement elle attaque l'espace porte et la veine sus-hépatique ; elle est alors périportale et péri-sus hépatique. Les travées

fibreuses vont d'un centre à l'autre et divisent le lobule en îlots distincts.

Dans d'autres cas, le travail de sclérose se limite à la périphérie du lobule et l'entoure complètement. La veine sus-hépatique est normale. Le lobule hépatique a sa configuration ordinaire. Dans ce dernier cas, il semble (moins le pigment et l'altération des cellules) que l'on se trouve en face d'une cirrhose atrophique vulgaire de Laënnec.

Vu par le Président de la thèse,
RAYMOND.

Vu par le Doyen,
BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

BIBLIOGRAPHIE

ACARD. — Thèse de Paris, 27 janvier 1895. Contribution à l'étude des cirrhoses pigmentaires et, en particulier, de la cirrhose pigmentaire dite diabétique.

ARNOLD. — Uber staub inhalation und staub metartase. Leipzig, 1885.

AUSCHER et LAPICQUE. — Recherches sur le pigment du diabète bronzé. Société de biologie, 25 mai 1895.

AUSCHER. — Bulletin de la société anatomique, 3 mai 1895.

BARTH. — Cirrhose hypertrophique du foie chez une diabétique. Bulletin de la société anatomique, 1888, p. 560.

BRAULT. — Communication sur les pigments. Bulletin de la société anatomique, 31 mai 1895.

BRAULT et GALLIARD. — Cirrhose hypertrophique pigmentaire. Archives de médecine, janvier 1888.

BUSS (W.). — Ein Falle von Diabeter Mellitus. Gottingen, 1894 (Thèse inaugurale).

CHAUFFARD. — Cirrhoses pigmentaires. Traité de médecine Charcot, Bouchard, 1892, tome III, p. 891.

CORNIL et RANVIER. — Manuel d'histologie pathologique, 1884, tome II, p. 451.

DUTOUNIRER. — Thèse de Paris, 1895. Contribution à l'étude du diabète bronzé.

EISELT. — Die Diagnosc melanostischen Krebss der urin. Vert f. d. pakt. Heilk. Prague 1858-190-192.

FAUCONNEAU-DUFRESNE. — Précis des maladies du foie et du pancréas. Paris, 1865, 130.

FOURNIÉ. — Contribution à l'étude de la pathologie du sympathique abdominal. Thèse de Toulouse, 1893-1894, n° 37.

FRERICHS. — Traité pratique des maladies du foie. Edition française, traduction Duménil et Pélagot, 1877, 560. Traité du diabète.

GLÉNARD. — Du diabète alcoolique dans ses rapports avec l'hépatisme. Revue des maladies de la nutrition, 15 décembre 1894.

— Académie de médecine, 22 avril 1892.

GILBERT. — Article « sang ». Traité de médecine Charcot et Bouchard, tome II, p. 475.

GONZALEZ-HERNANDEZ. — Cachexie pigmentaire dans le diabète. Thèse de Montpellier, 1890.

HANET et CHAUFFARD. — Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète bronzé. Revue de médecine, 1882, p. 385.

HANOT. — Des différentes formes de cirrhoses du foie. Archives générales de médecine, octobre 1877.

HANOT et SCHACHMANN. — Cirrhose pigmentaire dans le diabète sucré. Archives de physiologie, janvier (première semaine) 1886, p. 58.

HEURTAUX. — Article mélanose. Dictionnaire Jaccoud.

KEIDENHAIN. — In Lehrb der phys. de Hermann.

KELSCH. — Mélanémies palustre. Archives générales de médecine, octobre 1880.

KELSCH et KIENER. — Affection paludéenne du foie, 1888.

— Maladie des pays chauds, 1889, p. 611.

KIENER et ENGEL. — Remarques sur les lésions de l'empoisonnement par le sulfure de carbone et de talnylendiamine. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 12 septembre 1887, p. 465.

KUNKEL. — Virchow's. Arch. LXXXI, 1880 et Zeitsch f. phys. chimie, t. V, 1882.

LAGRANGE. — Note sur le pigment mélanique et son mode de préparation. Journal de médecine de Bordeaux, 1890, p. 352.

LANGLANS. — Virchow's. Archives XLIX, 1870.

LETULLE. — Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. Bulletin de la société médicale, 1885, p. 406.

PIERRE MARIE. — Sur un cas de diabète bronzé muni d'autopsie. Semaine médicale, 1895, n° 27, p. 229.

— Virchow's Arch., Bd.

MIURA. — CVII, 1887.

DE MASSARY et POTIER. — Un cas de diabète bronzé. Bulletin de la Société anatomique. Séance du 26 avril 1895.

MAURI F. — Contribution à l'étude de la mélanose. Revue médicale de Toulouse, 1885, p. 545.

MOSSÉ. — Diabète et mélanodermie. Congrès français de médecine de Lyon, 1894.

P. PALMA. — Zwei Fallé von Diabètes Mellutus und Lebercirrhose. Berlin. Klin. Wachensch. n° 34, p. 885° 21 août 1893.

PERLS. — Nalchweis von Eeisenoseyd in genvis sen Pigmenten — Vircham's Archiv., XXXIX, 1867.

POLLAK. — Untersuchumgen inter melanurie. Wien. med Wochensche. 1887-1889-1473 1515-1556.

PONCHET. - Sur la formation du pignent mélanique. Comptes rendus de la Société de Biologie de Paris, 1880-1887-164, 166,-1891.

Sur une mélanémie artificielle. Comptes-rendus de l'Académie des sciences de Paris, 1891, 884.

QUINCKE. — Virchow's Archiv. XCV, 1886.

RÉMOND. — Maladie d'Addison et diabète maigre. Languedoc médical 15 décembre 1893, p. 78.

ROBIN. -- Article mélanose. Dictionnaire Dechambre.

SAUNDRY. — Diagnostic des cirrhoses. Britam. Médical Jam 7 novemhre 1890, p. 1457.

TOLED - HERRARTE. — Melanose hépatique. Thèse Paris. 1894.

TROUSSEAU. — Cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu deuxième édition, tome II. p. 672.

WIDAL. — Traité de médecine. Tome I, p. 858.



H. Jouve. imp. de la Faculté de médecine, 15, rue Racine, Paris.